

На правах рукописи

АПАРКИНА
Алёна Васильевна

**ОСОБЕННОСТИ ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК
У ПАЦИЕНТОВ СО СПОНДИЛОАРТРИТАМИ
НА ФОНЕ РАЗЛИЧНОЙ
ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ**

14.01.04 Внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Саратов-2017

Работа выполнена в ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России.

Научный руководитель **РЕБРОВ Андрей Петрович**, доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты: **БОРОВКОВА Наталья Юрьевна**, доктор медицинских наук, доцент; ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная медицинская академия» Минздрава России, кафедра госпитальной терапии им. В. Г. Вогралика; профессор кафедры;

БОЛОТОВА Елена Валентиновна, доктор медицинских наук, доцент; ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, кафедра терапии № 1 ФПК и ППС; профессор кафедры

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится « » 2018 г. в ____ часов на заседании диссертационного совета Д.208.094.05 ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России по адресу: 410012, г. Саратов, ул. Б. Казачья, 112.

С диссертацией можно ознакомиться в читальном зале библиотеки по адресу г. Саратов, ул. 53 Стрелковой Дивизии, 6/9, к.5 и на сайте (<http://www.sgmu.ru/sci/dissov>) ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Минздрава России.

Автореферат разослан « » 2017 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук,
профессор

Т.Е. Липатова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной смерти в мире [Véronique L. Roger, 2011; Chi-Chun Tsai, 2015]. Особенности поражения сердечно-сосудистой системы при спондилоартритах (СпА) обусловлены многими факторами развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний, такими как персистирующее хроническое воспаление, прием лекарственных препаратов и т.д. Один из факторов, определяющих прогноз и оказывающих влияние на сердечно-сосудистый риск при СпА, – нарушение функции почек. В настоящее время цель лечения пациентов со СпА состоит в достижении ремиссии заболевания или его низкой активности, увеличении продолжительности жизни больных до сопоставимой с общепопуляционным уровнем [Smolen, J. S., 2014; Эрдес Ш.Ф., 2014]. Достижение подобных целей требует раннего назначения препаратов и их длительного применения. При этом длительная лекарственная терапия может быть фактором риска поражения почек, так же, как высокая активность заболевания, персистирующее воспаление, дисфункция эндотелия. В лечении больных основным направлением является противовоспалительная терапия, а подходы к назначению нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в последние годы изменились: с учетом персистирующего характера воспаления при СпА рекомендовано назначать НПВП в постоянном режиме в максимально возможных дозах, так как постоянный контроль за воспалением может предотвратить прогрессирование структурных изменений позвоночника [Poddubnyy D., 2012; Lories R.J., 2009].

В этих условиях все большую актуальность приобретает безопасность лечения пациентов. В настоящее время в определенной степени изучена безопасность краткосрочного приема лекарств, а сведения о безопасности длительного применения НПВП малочисленны и разноречивы, так как прошло еще мало времени с момента изменения подходов к ведению пациентов, не накоплены данные проспективных наблюдений больших когорт пациентов. По данным отдельных исследований, частота поражения почек составляет 1,2%, по результатам популяционных исследований встречаемость хронической болезни почек (ХБП) составляет около 30%

[Мухин Н.А., 2015]. Сегодня известно, что даже начальные стадии ХБП ассоциируются с повышением кардиоваскулярного риска, а также с невозможностью достижения ремиссии заболевания из-за отмены или не назначения лекарственной терапии. Таким образом, проблема повреждения почек на фоне длительной лекарственной терапии является актуальной из-за ее малой изученности, важности для оценки прогноза жизни пациентов. Особое значение приобретает изучение состояния почек у больных со СПА при изменении подходов к противовоспалительной терапии.

Степень разработанности темы

В настоящее время известно, что НПВП являются неотъемлемым звеном в лечении больных со СПА и фактором изменения функции почек. Особенности поражения почек изучены при остром повреждении на фоне кратковременного приема НПВП, а характер повреждения почек при длительном (годами) применении НПВП представлен в единичных работах на малых выборках. Эти исследования являются когортными или популяционными и учитывают клинически значимые изменения (снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ), выраженную протеинурию, изменения мочевого осадка), ассоциирующиеся с лекарственным поражением. Вместе с тем представляется важным выявление изменений функции почек на ранних доклинических стадиях. До настоящего времени не изучены маркеры раннего повреждения почек при разных режимах длительного приема НПВП, недостаточно исследовано влияние суммарной принятой дозы препарата или кратности приема лекарства.

Цель исследования

Определить особенности поражения почек у пациентов со спондилоартритами на фоне длительного лечения нестероидными противовоспалительными препаратами в различных режимах.

Задачи исследования:

1. Изучить встречаемость и особенности повреждения почек у пациентов со спондилоартритами, получающих нестероидные противовоспалительные препараты.
2. В ходе проспективного наблюдения изучить особенности изменения функций почек у пациентов, получающих нестероидные

противовоспалительные препараты, с различной активностью и течением заболевания.

3. Оценить особенности изменения функций почек у пациентов с исходно высокой активностью заболевания при отсутствии повреждения почек в условиях различных режимов постоянного длительного приема нестероидных противовоспалительных препаратов.

4. Изучить состояние почек при различных режимах длительного приема нестероидных противовоспалительных препаратов у пациентов с исходно высокой активностью заболевания при наличии признаков повреждения почек.

Научная новизна

Впервые изучены изменения состояния почек на фоне различных режимов назначения НПВП в ходе проспективного наблюдения за пациентами.

Для пациентов со СпА характерна высокая частота встречаемости поражения почек – 52%. У 43,2% больных со СпА установлено снижение СКФ, что существенно чаще, чем в общей популяции. У 37,5% больных со СпА выявлены канальцевая дисфункция и повышение экскреции α -1-микроглобулина, лактатдегидрогеназы (ЛДГ) с мочой. У пациентов с высокой активностью заболевания установлено повышение уровня микроальбумина мочи.

У больных с разной активностью заболевания выявлена сопоставимая частота почечной патологии. При этом установлены взаимосвязи между активностью заболевания и длительностью заболевания, индексом приема НПВП ASAS (Assessment Spondyloarthritis International Society). У пациентов с внескелетными проявлениями СпА (псориаз) отмечены более выраженные нарушения клубочковой и канальцевой функций почек.

У пациентов, принимающих НПВП в постоянном регулярном режиме и постоянном прерывистом режиме, исходно нарушения клубочковой и канальцевой функции были сопоставимы. При исследовании в динамике на протяжении 24–30 месяцев состояния почек у пациентов с исходно нормальной функцией почек отмечено повышение уровня альбумина мочи одинаково часто как на фоне приема НПВП в постоянном режиме регулярно, так и в произвольном режиме. У пациентов, принимающих НПВП

нерегулярно, выявлено повышение уровня α -1-микроглобулина мочи относительно его уровня у больных, принимающих НПВП постоянно. У больных с системными проявлениями при динамическом наблюдении в течение 24–30 месяцев приема НПВП выявлено более тяжелое почечное повреждение, чем у пациентов без внескелетных проявлений заболевания. У пациентов при наличии увеитов и иридоциклитов чаще выявляется снижение СКФ, а у пациентов с псориазом и энтезитами чаще выявляется повышение уровня альбумина мочи.

При динамическом наблюдении у пациентов с частым приемом НПВП через 6–12 месяцев лечения в три раза чаще фиксировали повышение уровня альбумина мочи до уровня от 30 до 300 мг/г, чем у пациентов с редким приемом НПВП. Снижение СКФ через год наблюдения у пациентов без исходного повреждения почечного аппарата чаще выявляли у пациентов с более частым приемом НПВП.

У пациентов со СПА с исходным наличием почечного повреждения на фоне различных режимов приема НПВП экскреция альбумина с мочой является более ранним маркером почечного повреждения, чем изменение СКФ: через 6–12 месяцев наблюдения снижения СКФ не происходило, а у пациентов на фоне частого приема НПВП отмечено повышение уровня альбумина мочи.

Теоретическая и практическая значимость

У пациентов со СПА канальцевая дисфункция является ранним маркером повреждения почек, в большинстве случаев опережает снижение СКФ на фоне различных режимов применения НПВП. Полученные данные позволяют рекомендовать исследование ранних маркеров повреждения почек для мониторинга безопасности лечения НПВП, что особенно важно при длительном их применении. Материалы диссертационного исследования используются при проведении практических занятий, чтении лекций у студентов 5-го и 6-го курсов на кафедре госпитальной терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России. Результаты диссертационного исследования внедрены в лечебную и диагностическую работу ГУЗ «Областная клиническая больница» (г. Саратов).

Методология и методы диссертационного исследования

Для достижения цели исследования и решения поставленных задач выполнены одномоментный опрос 300 пациентов с СпА и проспективное исследование особенностей поражения почек у пациентов со СпА на фоне приема НПВП. Все части диссертационной работы состояли из этапа скрининга, в ходе которого проверяли соответствие пациента критериям включения и отсутствие у него критериев исключения из исследования, и этапа клинического наблюдения. Группу сравнения составили 40 пациентов с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника, принимающих НПВП. Группу контроля составили 30 здоровых добровольцев без заболеваний суставов, не получавших НПВП в течение последнего года. Всем пациентам со СпА выполняли общеклиническое исследование, включающее осмотр больных с расчетом индекса массы тела, измерение артериального давления, подсчет частоты сердечных сокращений, подсчет числа болезненных и припухших суставов, энтезитов и дактилитов; общий анализ крови с расчетом скорости оседания эритроцитов (СОЭ), общий анализ мочи, определение суточной протеинурии. Выполняли биохимическое исследование крови с определением уровня общего холестерина, липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов, индекса атерогенности (ИА), исследование уровня общего белка, альбумина, глюкозы, мочевины, креатинина, билирубина, мочевой кислоты, С-реактивного белка (СРБ), определение ревматоидного фактора. С целью оценки функции почек проводили определение СКФ расчетными методами с помощью формулы Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) [Levey A.S., 2009]. Больным со СпА выполняли ультразвуковое исследование почек и дуплексное исследование почечных артерий. Для оценки канальцевого аппарата почек проводили исследование экскреции микроальбумина и α -1-микроглобулина с мочой иммунотурбодиметрическим методом с использованием реактивов фирмы APTEC Diagnostics (Бельгия) на автоматическом анализаторе BM/Hitachi 912 Analyzer (Roche, Швейцария). Рассчитывали соотношение «микроальбумин/креатинин», α -1-микроглобулин /креатинин» в утренней порции мочи с расчетом на 1 г креатинина мочи. Уровень креатинина мочи определяли кинетическим методом Яффе с

использованием реагентов фирмы «Диакон-ДС» (Россия) на автоматическом анализаторе BM/Hitachi 912 Analyzer. Для определения риска развития сердечно-сосудистых заболеваний пациентам со СпА проведен анализ традиционных факторов кардиоваскулярного риска: вычисляли 10-летний фатальный коронарный риск по шкале Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE) и шкале Systematic Coronary Risk Evaluation в модификации European League Against Rheumatism (модифицированный SCORE), риск по шкале Рейнольдса (Reynolds Risk Score).

Положения, выносимые на защиту:

1. Для пациентов со СпА характерна высокая частота встречаемости (52%) поражения почек: у 43,2% больных установлено снижение СКФ, у 37,5% больных выявлены канальцевая дисфункция и повышение экскреции α -1-микроглобулина, лактатдегидрогеназы (ЛДГ) с мочой. У пациентов с разной активностью заболевания выявлена одинаковая выраженность клубочковой и канальцевой дисфункции почек, как при сопоставимом индексе приеме НПВП, так и при более высоком потреблении НПВП.

2. У пациентов со СпА, принимающих НПВП в длительном прерывистом режиме в течение 24–30 месяцев, выявлено более выраженное повышение уровня α -1-микроглобулина, чем у больных, принимающих НПВП постоянно. Повышение уровня экскреции микроальбумина с мочой выявлено с одинаковой частотой как у пациентов, принимающих НПВП в постоянном режиме регулярно, так и у пациентов, принимающих препараты в произвольном режиме.

3. У больных со СпА с системными проявлениями при динамическом наблюдении на протяжении 5 лет на фоне приема НПВП выявлено более тяжелое почечное повреждение, чем у пациентов без внескелетных проявлений. У пациентов при наличии увеитов и иридоциклитов чаще выявляется снижение СКФ, а у пациентов с псориазом и энтезитами чаще выявляется повышение уровня альбумина мочи.

4. У пациентов со СпА без исходного повреждения почек на фоне различных режимов частого приема НПВП через 6–12 месяцев наблюдения в три раза чаще фиксируется повышение экскреции микроальбумина с мочой в диапазоне от 30 до 300 мг/г, чем у пациентов с редким приемом НПВП.

Снижение СКФ через год наблюдения чаще выявляется у пациентов с приемом НПВП более четырех раз в неделю.

5. У больных со СПА с наличием признаков почечного повреждения на фоне различных режимов приема НПВП через 6–12 месяцев наблюдения снижение скорости клубочковой фильтрации не отмечено, но у пациентов с частым приемом НПВП выявлено повышение уровня микроальбумина мочи.

Степень достоверности работы

Достоверность полученных результатов в настоящей работе обусловлена однородностью выборки участников исследования, применением достаточного объема лабораторных и инструментальных методов исследования с использованием критериев доказательной медицины. В процессе исследования применялись параметрические и непараметрические методы медико-биологической статистики. Полученные данные согласуются с результатами опубликованных ранее исследований. Автор принимал непосредственное участие на всех этапах проведенного исследования, включая написание текста настоящей диссертации.

Апробация результатов исследования

По материалам диссертационного исследования опубликовано 30 работ и приравненных к ним научных трудов, в том числе 8 статей в журналах, входящих в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для публикации основных научных результатов диссертационного исследования.

Материалы диссертационного исследования представлены на ежегодной научно-практической конференции ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой «Коморбидность при ревматических заболеваниях» (г. Москва, 2014); II Евразийском конгрессе ревматологов (г. Москва, 2014); Межрегиональной научно-образовательной конференции кардиологов и терапевтов (г. Саратов, 2015); XV юбилейной северо-западной научно-практической конференция «Дни ревматологии в Санкт-Петербурге» (г. Санкт-Петербург, 2015); конгрессе Европейской противоревматической лиги EULAR – 2015 (г. Рим, Италия, 2015); Всероссийской конференции, посвященной 75-летию со дня рождения И.Г. Салихова «Спондилоартриты в XXI веке» (г. Казань, 2016), XIII Всероссийской школе ревматологов имени академика В.А. Насоновой «Терапевтические аспекты ревматологии»

(г. Москва, 2016); VII Съезде ревматологов России (г. Москва, 2017), I терапевтическом форуме «Мультидисциплинарный больной, I Всероссийской конференции молодых терапевтов (г. Москва, 2017).

Связь темы диссертации с планом основных научно-исследовательских работ университета

Диссертационная работа соответствует инициативному плану, комплексной теме кафедры госпитальной терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России «Фундаментальные и клинические аспекты этиопатогенеза, профилактика, создание новых технологий диагностики, лечения и организации специализированной помощи больным терапевтического профиля» (регистрационный номер 115021010145).

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 123 страницах машинописного текста. Диссертационная работа состоит из введения, обзора литературы, 5 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 154 источников. Текст диссертации иллюстрирован 22 таблицами, 18 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Клиническая характеристика обследованных пациентов SpA и лиц группы сравнения. На первом этапе работы были определены критерии включения в исследование и исключения из исследования у 300 пациентов с диагнозом SpA, которые находились на обследовании в ГУЗ «Областная клиническая больница» с 2013 по 2016 г. В следующий этап работы было включено 180 пациентов со SpA, которые соответствовали критериям включения и не имели критериев исключения. Критериями включения пациентов в работу являлись наличие аксиального спондилоартрита, отвечающего критериям ASAS, 2009; информированное согласие больного на участие в исследовании; возраст от 18 до 65 лет; прием НПВП не менее 14 дней в году. Критериями исключения являлись наличие заболеваний, способных вызвать развитие вторичной нефропатии; наличие урологических заболеваний; тяжелая артериальная гипертензия; наличие вируса иммунодефицита человека, гепатита В, С, сепсиса, инфекционного эндокардита, туберкулеза; иные хронические заболевания в фазе обострения;

скорость клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин/1,73 м²; наличие на момент скрининга состояний, являющихся противопоказаниями к приему НПВП; прием наркотических и ненаркотических анальгетиков; предшествующая пульс-терапия в течение шести месяцев до включения в исследование; прием глюкокортикоидов в дозе, превышающей 10 мг/сутки в преднизолоновом эквиваленте, за четыре и менее недели перед включением.

Группу сравнения составили 40 пациентов с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника (ДДЗП) (коды МКБ-10 – М54.1–М54.6), принимающих НПВП. В группу сравнения вошли пациенты, не имеющие хронических заболеваний почек, хронических воспалительных заболеваний (язвенная болезнь, холецистит), сахарного диабета, кардиоваскулярных заболеваний, за исключением артериальной гипертензии I–II стадии. Группу контроля составили здоровые лица, не имеющие заболевания суставов и не принимавшие НПВП в течение последнего года.

Результаты обследования и их обсуждение

Встречаемость и особенности повреждения клубочков и тубулоинтерстиция у пациентов со спондилоартритами, получающих нестероидные противовоспалительные препараты. Проведено исследование СКФ (СКД-ЕРІ) и уровня маркеров почечного повреждения у пациентов со СпА и у лиц группы контроля, сопоставимых по возрасту, уровню артериального давления, холестерина. Средняя СКФ у больных со СпА составила 79,5 мл/мин/1,73 м² [70,0; 96,0], у лиц группы контроля – соответственно 77,6 мл/мин/1,73 м² [66,4; 90,6], $p \geq 0,05$. Отношение «альбумин / креатинин» мочи у больных СпА составило 26,6 мг/г [21,6; 40,8], у лиц группы контроля – 25,4 мг/г [17,5; 35,4], $p \geq 0,05$. У пациентов со СпА установлены более высокий уровень α -1-микроглобулина мочи (19,9 мг/г [14,6; 39,6]), чем у здоровых лиц (12,6 мг/г [10,1; 17,2]), $p = 0,0000$. При исследовании канальцевой дисфункции установлено, что уровень «ЛДГ/креатинин мочи» у больных со СпА (4,6 мкг/г [3,2; 6,5]), существенно выше, чем у лиц группы контроля (1,9 мкг/г [1,1; 3,4]), $p = 0,028$. Проведено исследование состояния почек у пациентов со СпА в зависимости от активности заболевания. Больные были разделены на три группы по величине индекса Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS).

Характеристика пациентов с разной степенью активности заболевания представлена в табл. 1.

У пациентов с различной активностью заболевания уровень маркеров почечного повреждения существенно не различается, $p \geq 0,05$. Данные представлены в табл. 2. Установлены взаимосвязи между активностью и длительностью заболевания, значением индекса приема НПВП; между величиной индекса по шкале SCORE и СКФ, длительностью заболевания, возрастом пациента в дебюте заболевания, возрастом пациента при постановке диагноза.

Таблица 1

**Клинико-лабораторная характеристика
пациентов со СПА при разной активности заболевания**

Показатели	Активность низкая, n = 30 Me [Q25;Q75]	Активность умеренная, n=55 Me [Q25;Q75]	Активность высокая, n = 95 Me [Q25;Q75]
Возраст начала заболевания, лет	22,0 [17,0; 36,0]	26,0 [19,0; 34,0]	23,0 [17,0; 35,0]
Длительность заболевания, лет	8,5 [4,0; 16,5]	10,0 [3,0; 23,0]	15,0 [8,0; 23,0]
Возраст, лет	36,5 [26,0; 53,5]	39,0 [29,0; 51,0]	43,0 [33,0; 49,0]
Холестерин, ммоль/л	5,0 [4,6; 5,9]	5,2 [4,7; 6,2]	5,0 [4,1; 5,8]
Модифицированный риск Score	0,29 [0,05; 2,46]	0,59 [0,03; 2,88]	0,39 [0,05; 4,02]
Reynolds Risk Score	1,5 [1,0; 3,0]	3,0 [2,0; 4,0]	4,0 [1,0; 8,0]

Примечание: для всех показателей различия между группами недостоверны, $p \geq 0,05$.

Таблица 2

**Уровни маркеров почечного повреждения у пациентов
со СПА при разной активности заболевания**

Показатели	Активность низкая, n = 30 Me [Q25;Q75]	Активность умеренная, n = 55 Me [Q25;Q75]	Активность высокая, n = 95 Me [Q25;Q75]
ЛДГ / креатинин, мкг/г	1,48 [1,0; 2,2]	1,62 [1,02; 4,2]	1,91 [1,0; 2,7]
γ -глутамилтранспептидаза (ГГТП) / креатинин, мкг/г	4,39 [3,2; 5,3]	4,73 [3,6; 5,9]	4,24 [2,4; 5,9]
Микроглобулин мочи, мг/г	18,98 [14,33; 31,31]	19,64 [14,48;32,06]	17,48 [14,17; 31,72]
Альбумин мочи, мг/г	33,9 [22,8; 45,5]	27,4 [22,4; 43,4]	27,9 [19,9; 40,2]
СКФ СКД-EP, мл/мин/1,73м ²	85,5 [74,0; 100,5]	87,0 [76,0; 98,0]	91,0 [81,0; 105,0]

Примечание: для всех показателей различия между показателями у пациентов трех групп недостоверны, $p \geq 0,05$.

Проведен анализ характера и выраженности почечного повреждения у пациентов с псориазом (n = 48) и без псориаза (n = 101), принимающих НПВП, сопоставимых по возрасту, длительности заболевания, факторам сердечно-сосудистого риска. У пациентов без псориаза индекс приема НПВП ASAS составил 50,0% [16,67; 100,0], у больных с псориазом – 23,46 [5,24; 50,0]%, $p=0,005$. Средняя СКФ у больных без псориаза составила 91,0 мл/мин/1,73 м² [80,0; 105,0], у пациентов с псориазом – 85,0 мл/мин/1,73 м² [77,5; 94,5] ($p=0,04$). У пациентов с псориазом установлена большая выраженность микроальбуминурии (40,78 мг/г [25,06; 56,43]), чем у больных без псориаза (25,21 мг/г [19,65; 40,06]), $p = 0,02$. Микроглобулинурия у пациентов без псориаза составила 23,4 мг/г [18,24; 32,06], у пациентов с псориазом – 19,64 мг/г [13,93; 39,06], $p \geq 0,05$.

Выявлено наличие почечной дисфункции у 50 (52%) больных со СпА. При этом среднее значение СКФ у пациентов со СпА сопоставимо со СКФ у здоровых лиц. Скорость клубочковой фильтрации и другие маркеры почечной дисфункции у пациентов со СпА не связаны с активностью заболевания. У пациентов со СпА при наличии псориаза установлена более выраженная клубочковая дисфункция.

Повреждение почек у пациентов со спондилоартритами, длительно принимающих НПВП. В данном наблюдении 82 пациента со СпА принимали НПВП в двух режимах: постоянный прием НПВП (постоянный регулярный) или постоянный нерегулярный прием фиксированных или произвольных доз НПВП (постоянный прерывистый прием). Характеристика пациентов представлена в табл. 3.

Таблица 3

Клинико-лабораторная характеристика пациентов со СпА, постоянно принимающих НПВП

Показатели	Пациенты со СпА, n = 82 Me [Q25;Q75]
Возраст начала заболевания, лет	20,5 [15,0; 30,0]
Длительность заболевания, лет	13,0 [6,0; 20,0]
Возраст постановки диагноза, лет	29,0 [23,0; 39,0]
Возраст, лет	36,5 [27,0; 44,0]
Холестерин, ммоль/л	4,65 [4,0; 5,4]
Триглицериды, ммоль/л	0,9 [0,8; 1,2]
СРБ, мг/л	7,55 [4,75; 15,75]
СОЭ, мм/ч	14,0 [8,0; 25,0]

Модифицированный риск SCORE	0,55 [0,95; 4,02]
Reynolds Risk Score	4,0 [1,5; 8,5]
Индекс курения	12,0 [6,5; 23,0]
Индекс массы тела, кг/м ²	25,3 ± 6,2
Индекс Дугадоса, %	50 [8,2; 100,0]

На момент исследования пациентам определяли СКФ, маркеры почечного повреждения (табл. 4). Пациенты со СПА с разными режимами постоянного приема НПВП были сопоставимы по возрасту, длительности заболевания и приема НПВП. Исходно СКФ у пациентов при постоянном регулярном и прерывистом приеме НПВП была сопоставима (89,0 [80,0; 102,0] и 91,0 [81,0; 102,0] мл/мин/1,73м² соответственно, $p \geq 0,05$).

Таблица 4

Уровень маркеров почечного повреждения у пациентов со СПА, постоянно принимающих НПВП (n = 82)

Показатели	Me [Q25; Q75]
ЛДГ / креатинин, мкг/г	1,9 [1,0; 3,6]
ГГТП / креатинин, мкг/г	4,9 [2,7; 6,1]
Микроглобулинурия, мг/г	23,45 [15,21; 43,21]
Альбумин мочи, мг/г	24,9 [17,6; 30,1]
СКФ СКД-EP, мл/мин/1,73м ²	100 [92,0; 109]

При постоянном регулярном приеме НПВП у пациентов уровень α -1-микроглобулина мочи составил 18,88 [13,48; 39,35] мг/г, уровень альбумина мочи – 25,35 [21,71; 29,90] мг/г; при прерывистом приеме НПВП уровень α -1-микроглобулин мочи составил 23,40 [15,20; 29,76] мг/г, уровень альбумина мочи – 27,06 [20,52; 30,03] мг/г, $p \geq 0,05$ для всех. У пациентов со СПА клубочковая и канальцевая функции почек при постоянном регулярном приеме НПВП и при прерывистом приеме НПВП исходно были сопоставимы. Через 6–12 месяцев наблюдения у пациентов со СПА (n = 68) отмечено снижение СКФ относительно исходного уровня до 95,5 [85,5; 110,0] мл/мин/1,73м², $p = 0,037$. Скорость клубочковой фильтрации через 6–12 месяцев наблюдения у пациентов с разными режимами приема НПВП существенно не различалась, однако у 11 (32%) пациентов с постоянным нерегулярным приемом фиксированных или произвольных доз НПВП установлено снижение СКФ менее 89 мл/мин/1,73м². В то же время лишь у 4 (11,7%) пациентов, принимавших НПВП в постоянном регулярном режиме, выявлено снижение СКФ менее 89 мл/мин/1,73м².

Во время всех визитов пациентов на протяжении 24–30 месяцев проводили исследование уровня альбумина мочи, α -1-микроглобулина мочи. Результаты исследования представлены в табл.5. У пациентов, принимающих НПВП в произвольном режиме, установлен более высокий уровень микроглобулина мочи (42,5 [29,1; 62,2] мг/г), чем у больных с постоянным приемом НПВП (21,2 [18,2; 34,4] мг/г), $p = 0,009$. На фоне приема НПВП в течение 24–30 месяцев уровень альбумина мочи превысил 30 мг/г у 22 (38,6%) пациентов. С повышенным уровнем альбумина мочи выявлено одинаковое количество пациентов, принимающих НПВП в разных режимах (постоянный прерывистый и постоянный прием). У пациентов с системными проявлениями заболевания и длительно принимающих НПВП чаще выявлялись признаки поражения почек: у пациентов при наличии увеитов и иридоциклитов чаще отмечено снижение СКФ, а у пациентов с псориазом и энтезитами чаще отмечено повышение уровня альбумина мочи.

Таблица 5

Значения маркеров почечного повреждения у пациентов со СПА на протяжении 24–30 месяцев наблюдения

Показатель, мг/г	12 месяцев приема НПВП Me [Q25;Q75]	24 месяца приема НПВП Me [Q25;Q75]	36 месяцев приема НПВП Me [Q25;Q75]	48 месяцев приема НПВП Me [Q25;Q75]
Альбумин / креатинин мочи	38,48 [17,52; 8,14]	47,98 [30,0; 75,3]	75,25 [45,5; 148,2]	100,3 [30,4;241,1]
α -1 микроглобулин / креатинин мочи	34,4 [20,8; 48,5]	19,9[13,4; 31,1]	24,4[10,9; 28,1]	22,5[10,5; 70,6]

У пациентов при динамическом наблюдении в течение пяти лет установлено повышение уровня альбумина мочи независимо от режима приема НПВП. Более высокие уровни α -1-микроглобулина мочи зафиксированы у пациентов со СПА, принимающих НПВП в постоянном прерывистом режиме, у пациентов при таком режиме приема НПВП чаще отмечено снижение СКФ.

Особенности изменения функций почек при различных режимах постоянного длительного приема НПВП у пациентов с исходно высокой активностью заболевания при отсутствии и наличии повреждения почек. Проведено исследование состояния почек у 47 пациентов с высокой активностью заболевания, принимающих НПВП в разных режимах в течение

года. У всех пациентов отсутствовали признаки повреждения почек на момент начала исследования. Больные были разделены на две группы – частого (четыре и более раз в неделю) и редкого (три и менее раз в неделю) приема НПВП.

Исходное отношение «микроальбумин/креатинин мочи» у пациентов на фоне регулярного приема НПВП составило 24,36 [12,46; 26,63] мг/г, у больных на фоне редкого приема НПВП – 27,57 [19,01; 28,85] мг/г, $p \geq 0,05$. У пациентов, принимающих НПВП четыре и более раз в неделю, уровень α -1-микроглобулина мочи составил 17,96 [15,24; 37,25] мг/г, у больных с редким приемом НПВП – 29,54 [14,58; 53,01] мг/г, $p \geq 0,05$. Через один год наблюдения у пациентов с частым приемом НПВП выявлено достоверное снижение СКФ до 99,0 [80,0; 125,0] мл/мин/1,73м², $p = 0,01$ относительно исходной СКФ. При исследовании маркеров почечного повреждения у пациентов, принимающих НПВП четыре и более раз в неделю, уровень альбумина мочи стал выше исходного (31,13 [10,93; 131,06] мг/г, $p = 0,007$), а уровень α -1-микроглобулина мочи не изменился (20,19 [8,07; 66,75] мг/г, $p \geq 0,05$). Через год наблюдения у пациентов с редким приемом НПВП уровни α 1-микроглобулина (43,78 [17,32; 72,18] мг/г) и микроальбумина мочи (26,54 [20,39; 68,14] мг/г) существенно не изменились, $p \geq 0,05$ для всех. Снижения СКФ у пациентов с редким приемом НПВП в динамике не выявлено, СКФ составила 103,0 [76,0; 126,0] мл/мин/1,73м², $p \geq 0,05$. Через год наблюдения у пациентов, принимающих НПВП с фиксированной частотой, снижение СКФ менее 90 мл/мин/1,73м² выявлено у 7 (30,4%) больных при частом приеме НПВП. За время наблюдения нормальная СКФ у пациентов с частым приемом НПВП сохранилась у 16 пациентов. У пациентов с редким приемом НПВП снижение СКФ менее 90 мл/мин/1,73м² выявлено у 6 (25%) пациентов. У 5 (21,74%) больных без исходного повреждения почек, принимающих НПВП четыре и более раз в неделю, нормальное соотношение альбумина/креатинина в интервале до 300 мг/г сохранилось в течение года. У пациентов с редким приемом НПВП уровень альбумина мочи в интервале от 30 до 300 мг/г выявлен у 2 (8,33%) больных. Через год наблюдения у пациентов с редким приемом НПВП уровень α -1-микроглобулина мочи составил 43,78 [17,32; 72,18] мг/г, что в два раза выше, чем у пациентов с частым приемом НПВП (20,19 [8,07; 66,75] мг/г, $p = 0,02$).

Проведено клиническое исследование, в которое было включено 48 пациентов с высокой активностью заболевания и наличием признаков почечного повреждения. Были выделены две группы больных – с частым и редким приемом НПВП. У пациентов с частым и редким приемом НПВП исходно были сопоставимые СКФ, уровни маркеров почечного повреждения (табл. 6). Через 12 месяцев у пациентов с частым приемом НПВП СКФ составила 83,0 [73,0; 93,0] мл/мин/1,73м², $p = 0,019$ по сравнению с исходной СКФ. Уровень альбумина мочи стал выше исходного уровня (30,78 [22,17; 49,77] мг/г, $p = 0,04$), уровень α -1-микроглобулина мочи остался прежним (28,75 [15,25; 53,59] мг/г, $p \geq 0,05$). Повышение уровня альбумина мочи более 300 мг/г выявлено у одного пациента на фоне частого приема НПВП.

Таблица 6

Скорость клубочковой фильтрации, уровни маркеров почечного повреждения у пациентов с частым и редким приемом НПВП при исходном повреждении почек

Показатели	Частый прием НПВП, n = 25 Me [Q25;Q75]	Редкий прием НПВП, n = 23 Me [Q25;Q75]
СКФ, мл/мин/1,73м ²	80,0 [71,0; 83,0]	81,0 [71,0; 85,0]
Альбумин мочи, мг/г	27,86 [22,12; 40,18]	32,56 [22,94; 43,19]
α -1-микроглобулин мочи,мг/г	18,88 [12,20; 39,06]	20,38 [15,95; 32,18]
ЛДГ / креатинин мочи, мкг/г	4,2 [3,0; 6,8]	4,4 [3,6; 6,5]
ГГТП / креатинин мочи, мкг/г	2,0 [1,3; 2,7]	1,3 [0,9; 2,2]

Примечание: для всех показателей различия между группами недостоверны, $p \geq 0,05$.

Через 12 месяцев наблюдения у больных с редким приемом НПВП уровни α -1-микроглобулина (24,08 [13,37; 43,63] мг/г) и альбумина мочи (53,33 [31,21; 136,95] мг/г) существенно не изменились, $p \geq 0,05$. Выявлено повышение уровня микроальбуминурии более 300 мг/г у двух пациентов на фоне редкого приема НПВП. Существенного снижения СКФ у пациентов с редким приемом НПВП через год наблюдения не выявлено, средняя СКФ составила 84,0 [64,0; 91,0] мл/мин/1,73м², $p \geq 0,05$. У пациентов с частым приемом НПВП при наличии исходного повреждения почек выявлена более выраженная экскреция микроальбумина мочи в динамике через 6–12 месяцев наблюдения, чем у пациентов с редким приемом НПВП.

ВЫВОДЫ

1. Для пациентов со спондилоартритами характерна высокая частота встречаемости (52%) поражения почек: у 43,2% больных установлено снижение СКФ, у 37,5% больных выявлены канальцевая дисфункция и повышение экскреции α -1-микроглобулина, лактатдегидрогеназы (ЛДГ) с мочой.

2. У пациентов с разной активностью заболевания имеется одинаковая выраженность клубочковой и канальцевой дисфункции почек, как при сопоставимом индексе приема нестероидных противовоспалительных препаратов, так и при более высоком потреблении нестероидных противовоспалительных препаратов. У больных с различной активностью заболевания скорость клубочковой фильтрации, уровень альбумина мочи, уровень α -1-микроглобулина мочи, уровни лактатдегидрогеназы / креатинина и γ -глутамилтранспептидазы/креатинина мочи существенно не различаются.

3. У пациентов со спондилоартритами с исходной нормальной функцией почек при наблюдении в течение 24–30 месяцев установлено повышение уровня альбумина мочи как на фоне приема нестероидных противовоспалительных препаратов в постоянном режиме регулярно, так и при приеме нестероидных противовоспалительных препаратов в произвольном режиме. У пациентов, принимающих нестероидные противовоспалительные препараты нерегулярно, уровень α -1-микроглобулина мочи выше, чем у больных с постоянным приемом нестероидных противовоспалительных препаратов.

4. У больных с системными проявлениями на фоне приема нестероидных противовоспалительных препаратов в течение 24–30 месяцев установлено более тяжелое почечное повреждение, чем у пациентов без внескелетных проявлений заболевания. У пациентов при наличии увеита и иридоциклита чаще выявляется снижение скорости клубочковой фильтрации, а у пациентов с псориазом и энтезитами чаще выявляется повышение уровня альбумина мочи.

5. У пациентов со спондилоартритами без исходного повреждения почек снижение скорости клубочковой фильтрации через год наблюдения чаще выявляется на фоне приема нестероидных противовоспалительных препаратов более четырех раз в неделю. У больных с различными режимами

частого приема нестероидных противовоспалительных препаратов через 6–12 месяцев наблюдения в три раза чаще фиксируется повышенная экскреция альбумина с мочой в диапазоне от 30 до 300 мг/г, чем у пациентов с редким приемом нестероидных противовоспалительных препаратов.

6. У больных со спондилоартритами с исходным повреждением почек на фоне различных режимов приема нестероидных противовоспалительных препаратов через 6–12 месяцев не отмечено существенного снижения скорости клубочковой фильтрации, но у пациентов с частым приемом нестероидных противовоспалительных препаратов выявлено повышение уровня альбумина мочи.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При наблюдении за пациентами со спондилоартритами на фоне длительного приема нестероидных противовоспалительных препаратов целесообразно в обследование включать исследование маркеров почечного повреждения.

2. Пациенты со спондилоартритами с системными проявлениями более подвержены риску повреждения почек на фоне приема нестероидных противовоспалительных препаратов, поэтому таким больным целесообразно проводить контроль маркеров клубочковой и канальцевой дисфункции.

3. У пациентов с высокой активностью заболевания, которым показан постоянный прием нестероидных противовоспалительных препаратов, целесообразно проводить не только определение скорости клубочковой фильтрации, но и исследование других маркеров почечного повреждения, включая определение уровня альбумина мочи, α -1-микроглобулина мочи.

4. Всем пациентам со спондилоартритами с длительным приемом нестероидных противовоспалительных препаратов без исходного повреждения почек для выявления субклинического поражения почек показано исследование уровня альбумина и α -1-микроглобулина мочи.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

С целью выбора оптимального режима приема НПВП для достижения высокой эффективности лечения, высокого качества и продолжительности жизни пациентов со Спа целесообразно продолжить проспективное исследование особенностей и выраженности почечной дисфункции на фоне различных

режимов противовоспалительной терапии, включающей НПВП, системные глюкокортикоиды, генно-инженерные биологические препараты.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Встречаемость хронической болезни почек у больных анкилозирующим спондилитом / А.П. Ребров, О.Л. Полянская, И.З. Гайдукова, М.Ю. Спицына, Е.Ф. Кобзева, **А.В. Апаркина** / Материалы VI Съезда ревматологов России. – М., 2013. – С. 129.
2. Применение тизанидина (Сирдалуд) в лечении пациентов с анкилозирующим спондилитом в клинической практике / А.П. Ребров, И.З. Гайдукова, О.Г. Полянская, **А.В. Апаркина** // Русский медицинский журнал. – 2013. – Т. 21, № 6. – С. 337–341.
3. Применение тизанидина (Сирдалуд) в лечении пациентов с анкилозирующим спондилитом / И.З. Гайдукова, А.П. Ребров, О.Г. Полянская, Н.В. Пасечная, **А.В. Апаркина** // Материалы VI Съезда ревматологов России. – М., 2013. – С. 34.
4. Сбор субъективной информации у пациентов со спондилоартритами: современные реалии и перспективы / **А.В. Апаркина**, А.И. Акулова, М.Ю. Спицына, И.З. Гайдукова // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2013. – Вып. 3, № 2 – С. 144–146.
5. Частота встречаемости хронической болезни почек у пациентов с анкилозирующим спондилитом (болезнь Бехтерева) / И.З. Гайдукова, А.П. Ребров, О.Г. Полянская, **А.В. Апаркина**, М.Ю. Спицына // Кардиоваскулярная терапия и профилактика (спец. вып.). – 2013. – № 12. – С. 42–43.
6. Кальций и сердечно-сосудистая система у больных спондилоартритами / И.З. Гайдукова, **А.В. Апаркина**, А.П. Ребров // Материалы конф. «Дни ревматологии в Санкт-Петербурге». – СПб. 2014. – С. 54–56.
7. Некоторые особенности анкилозирующего спондилита у пациентов разного пола с наличием увеита / **А.В. Апаркина**, А.И. Акулова, А.П. Ребров, И.З. Гайдукова // Актуальные проблемы современной ревматологии: сб. науч. работ. – Волгоград, 2014. – Вып. 31. – С. 18–19.
8. Особенности активности заболевания и подвижности аксиального скелета у женщин с аксиальным спондилоартритом / **А.В. Апаркина**, М.Ю. Спицына, И.З. Гайдукова // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2014. – Т. 4, № 4. – С. 405–406.

9. Особенности активности заболевания и функционального статуса женщин с аксиальным спондилоартритом / А.П. Ребров, А.В. Апаркина, Н.В. Пасечная, И.З. Гайдукова // *Материалы VIII Всерос. конф. «Проблемы женского здоровья и пути их решения».* – М., 2014. – С. 31–33.
10. Особенности диагностики анкилозирующего спондилита при наличии увеита у лиц разного пола / А.П. Ребров, А.В. Апаркина, А.И. Акулова, И.З. Гайдукова // *Современная ревматология.* – 2014. – № 4. – С. 14–16.
11. Приверженность к лечению и эффективность терапии при разных режимах мониторинга активности у пациентов с аксиальным спондилоартритом / И.З. Гайдукова, А.И. Акулова, А.В. Апаркина, А.П. Ребров // *Клиническая медицина.* – 2014. – Т. 92, № 10. – С. 60–65.
12. Adherence to therapy and results of treatment in patients with the different ways of spondyloarthritis monitoring / I. Gaydukova, A. Akulova, A. Aparkina, A. Rebrov // *Ann Rheum Dis.* – 2014. – Vol. 73 (Suppl. 1). – P. A41–42.
13. Диагностика спондилоартритов: нужны ли нам новые критерии? / И.З. Гайдукова, А.И. Акулова, А.В. Апаркина, А.П. Ребров // *Современная ревматология.* – 2015. – № 1. – С. 24–30.
14. Жесткость сосудистой стенки взаимосвязана с нарушением подвижности позвоночника, но не с текущей активностью болезни у пациентов с анкилозирующим спондилитом (болезнь Бехтерева) / И.З. Гайдукова, А.П. Ребров, А.В. Апаркина, О.А. Лебединская, Э.В. Хондкряян // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* – 2015. – №14, спец. вып. – С. 48.
15. Кардиоваскулярная заболеваемость и смертность при анкилозирующем спондилите и псориатическом артрите – результаты одноцентрового четырехлетнего наблюдения / И.З. Гайдукова, А.П. Ребров, О.А. Лебединская, А.И. Акулова, А.В. Апаркина // *Практическая медицина.* – 2015. – № 3/2 (88). – С. 123–129.
16. Комплексное применение противовоспалительных препаратов и миорелаксантов в лечении пациентов с анкилозирующим спондилитом в амбулаторной практике / И.З. Гайдукова, О.Г. Полянская, А.В. Апаркина, А.П. Ребров // *Современная ревматология.* – 2015. – Т. 9, № 3. – С. 21–25.
17. Нестероидные противовоспалительные препараты: возможности влияния на разные виды боли при анкилозирующем спондилите / А.П. Ребров, И.З. Гайдукова, А.В. Апаркина // *Manage pain.* – 2015. – № 4. – С. 28–32.

- 18. Особенности аксиальных спондилоартритов, включая анкилозирующий спондилит и псориатический артрит, у лиц разного пола / А.П. Ребров, А.В. Апаркина, И.З. Гайдукова // Современная ревматология. – 2015. – № 1. – С. 35–38.**
- 19. Поражение желудочно-кишечного тракта у пациентов с аксиальными спондилоартритами / А.В. Апаркина, А.И. Акулова, И.З. Гайдукова // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2015. – Т. 5, № 4. – С. 254.**
- 20. Эффективность и безопасность применения нимесулида (Немулекс®) у пациентов с активным анкилозирующим спондилитом, не достигших ремиссии или низкой активности заболевания при лечении другими НПВП / И.З. Гайдукова, А.П. Ребров, А.В. Апаркина // Русский медицинский журнал. – 2015. – Т. 23, № 7. – С. 378–381.**
- 21. Эффективность и кардиоваскулярная безопасность амтолметин гуацила (Найзилата) у больных анкилозирующим спондилитом: промежуточные результаты исследования «КОРОНА» / И.З. Гайдукова, А.П. Ребров, А.В. Апаркина, Э.В. Хондкарян // Эффективная фармакотерапия. – 2015. – № 47. – С. 4–10.**
- 22. Изменение скорости клубочковой фильтрации и альбуминурии у пациентов со спондилоартритами, принимающих нестероидные противовоспалительные препараты совместно с глюкокортикоидами / Э.В. Хондкарян, А.В. Апаркина, И.З. Гайдукова, А.П. Ребров // Научно-практическая ревматология. – 2016. – № 54. (прил. 1). – С. 130–131.**
- 23. Первый опыт деэскалационного применения нестероидного противовоспалительного препарата (амтолметин гуацила) в лечении активного анкилозирующего спондилита – результаты исследования «КОРОНА» / И.З. Гайдукова, А.П. Ребров, А.В. Апаркина, Э.В. Хондкарян // Научно-практическая ревматология. – 2016. – № 54 (прил. 1). – С. 112.**
- 24. Преимущества дистанционного мониторинга активности пациентов с аксиальными спондилоартритами (исследование «ПРОГРЕСС») / И.З. Гайдукова, А.И. Акулова, А.В. Апаркина, А.П. Ребров // Клиническая медицина. – 2016. – Т. 94, № 4. – С. 279–285.**
- 25. Сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность больных спондилоартритами, включая анкилозирующий спондилит и псориатический артрит, результаты 10-летнего наблюдения / И.З. Гайдукова, А.П. Ребров, А.В. Апаркина,**

Э.В. Хонджарян, А.И. Акулова // Научно-практическая ревматология. – 2016. – № 54 (прил. 1). – С. 111 – 112.

26. Хроническая болезнь почек у пациентов с хронической болью в спине, принимающих нестероидные противовоспалительные препараты / И.З. Гайдукова, А.П. Ребров, О.А. Лебединская, О.Л. Полянская, Д.А. Патрикеева, А.В. Апаркина // СМЖ. – 2016. – Т. 12, № 1. – С. 40–44.

27. Эффективность и сердечно-сосудистая безопасность амтолметин гуацила в лечении больных анкилозирующим спондилитом (болезнь Бехтерева): окончательные результаты исследования «КОРОНА» / И.З. Гайдукова, А.П. Ребров, А.И. Акулова, А.В. Апаркина // Фарматека. – 2016. – № 7 (320). – С. 53–58.

СПИСОК ПРИНЯТЫХ СОКРАЩЕНИЙ

ГГТП	γ-глутамилтранспептидаза
ИА	индекс атерогенности
ЛДГ	лактатдегидрогеназа
ЛПВП	липопротеид высокой плотности
ЛПНП	липопротеид низкой плотности
НПВП	нестероидные противовоспалительные препараты
СКФ	скорость клубочковой фильтрации
СОЭ	скорость оседания эритроцитов
СРБ	С-реактивный белок
СпА	спондилоартриты
ХБП	хроническая болезнь почек
ASAS	Assessment Spondyloarthritis International Society
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
SCORE	Systemic Coronary Risk Evaluation

Подписано в печать . г. Формат 60x 84 1/16.

Бумага офсетная. Гарнитура Times. Печать.

Объем 2,0 печ. л. Тираж 100 экз. Заказ №

Типография г. Саратов